

Introducció: desenvolupament fol·licular i atrèsia.

El desenvolupament i la degeneració oocitària i fol·licular són processos estretament regulats per factors promotors de supervivència i de mort cel·lular.

La incidència de l'atrèsia fol·licular com a procés degeneratiu és un procés comú i vital de la funció ovàrica.

La gran majoria dels fol·licles ovàrics estan destinats a processos atrèsics al llarg de la vida reproductiva sense que es produeixi renovació de les cèl·lules germinals, fet que conduirà a la senescència reproductiva.

Diferenciem dues etapes principals de degeneració cel·lular a l'ovari: la degeneració de cèl·lules germinals (Stem Cell Attrition), que té lloc principalment en etapa prenatal, l'atrèsia fol·licular, que es produeix en humans en etapes postnatales i la reducció del nombre d'oòcits es produeix de forma indirecta mitjançant la mort de les cèl·lules somàtiques o de la granulosa.

Oogènesi i degeneració oocitària prefol·licular

Migració de cèl·lules germinals primordials mitòticament actives des de l'epiteli del sac vitel·lí cap a la cresta sagital a partir del 3 setmanes de concepció. Les oogònies a l'ovari fetal segueixen processos mitòtics i algunes comencen a entrar en processos apoptòtics.

Les oogònies aturen els processos mitòtics cap a les 20 setmanes de gestació per entrar a la primera divisió meiótica i transformar-se en oòcits primaris, envoltats d'una monocapa de cèl·lules escamoses (cèl·lules de la pregranulosa), constituint els fol·licles primordials. En aquest moment s'ha generat una reserva definitiva d'uns 7 milions de fol·licles primordials.

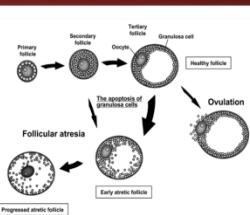
Aquests oòcits es quedaran aturats en fase de diplotè (profase de la meiosi I). Durant la segona meitat de la gestació dues tercers parts dels oòcits amb creixement aturat seran degenerats.

S'interromp el desenvolupament fol·licular fins a la maduresa sexual. A partir del naixement es produeix un esgotament de forma indirecta com a resultat de l'atrèsia fol·licular.

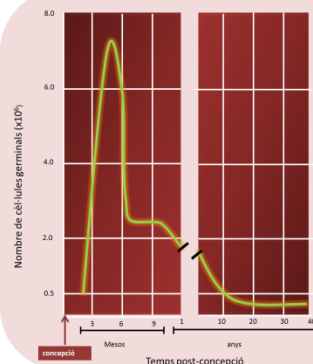


Fol·liculogènesi i atrèsia fol·licular

Entrada la pubertat, el nombre fol·licles primordials queda reduït a 400000. Al llarg de la vida reproductiva de la dona seran ovulats uns 400 fol·licles fins a esgotar la reserva oocitària, de manera que per cada cicle menstrual es produeix una pèrdua d'uns 1000 fol·licles i només un d'ells serà el que acabarà ovulant.



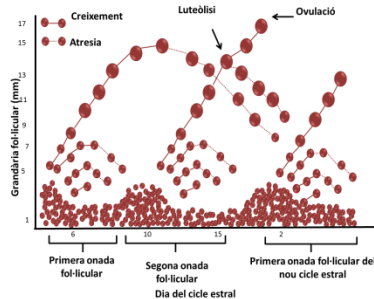
L'oòcit pot ser estimulat per la presència d'hormones i reactivar la meiosi entrant a l'etapa de maduració oocitària. Es formaran els fol·licles primaris i adquiriran receptors per l'hormona FSH, necessària per la formació de l'antra fol·licular. Suficient exposició dels fol·licles antrals a FSH és l'estímul més crític per escapar de l'atrèsia i arribar a l'estadi de fol·licle preovulatori o de Graaf.



Nombre de cèl·lules germinals durant la vida d'una dona.
S'observa que la reserva ovàrica s'estableix a mitja gestació i a partir d'aquest punt comença una degeneració de cèl·lules germinals. En el moment del naixement s'han perdut 2/3 parts de la reserva i a partir d'aquest punt es produirà la regressió dels fol·licles per atrèsia fol·licular. Arribada la maduresa queden al voltant de 4×10^5 fol·licles primordials i aniran patint fenòmens d'atrèsia al llarg de cada cicle menstrual fins que la reserva oocitària s'esgoti i s'entri en etapa de menopausa.

Dinàmica fol·licular i comparativa del desenvolupament fol·licular i atrèsia en diverses espècies de mamífers

Creixement fol·licular en grups o «onejades» i la conseqüent regressió de la majoria de fol·licles. Segons les espècies pot variar el nombre d'onejades fol·liculars per cicle estral. Per exemple en vaques se'n produeixen dues. En cada onejada es recluta un grup de fol·licles primordials per sortir de l'estat de latència i entrar en una fase de creixement i selecció per escapar dels processos atrèsics. Finalment es produeix una fase de dominància en la que un d'ells es desenvolupa més que la resta dels fol·licles subordinats i estarà destinat a ovular.



Apoptosi com a mecanisme d'atrèsia fol·licular

L'apoptosi és el mecanisme principal d'eliminació de cèl·lules durant la degeneració fol·licular.

Via extrínseca de senyalització. Receptors de mort.

Sistemes lligand-receptor → vies de transducció de senyal apoptòtic més importants

- FasL-Fas
- TNF- α - rTNF- α
- TRAIL-TRAILr

Els receptors de mort cel·lular contenen un domini de mort imprescindible per l'activació de l'apoptosi quan el lligand s'uneix a aquest. Es recluten proteïnes adaptadores (TRADD, FADD) i es forma el complex de senyalització inductor de la mort cel·lular, necessari per a l'activació d'una cascada de caspases iniciadores i efectores de l'apoptosi.

Via intrínseca de senyalització. Família Bcl2.

Proteïnes de la família Bcl-2 tals com PUMA, NOXA, Bax i Bak, són promotors de l'apoptosi. Aquesta via s'indueix de forma intracel·lular i s'activa per estrès cel·lular, danys al DNA..., els quals promouen l'expressió del gen supressor de tumors P53 i codifiquen per Bax i Bak, els quals promouen la permeabilització de la membrana mitocondrial externa, fet que permet l'alliberació del citocrom C i APAF-1, que a l'unir-se a la procaspasa 9 formen l'apoptosoma. La caspasa 9 activa iniciarà una cascada de caspases promotores de l'apoptosi.

Lligand (TNF- α , FasL)

Receptors superfície cel·lular (TNF-R, Fas)

